

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2003年9月12日 (12.09.2003)

PCT

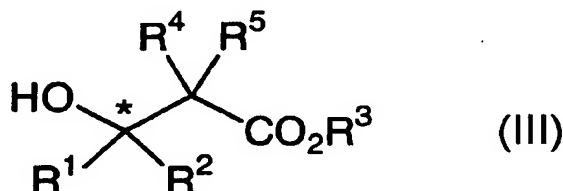
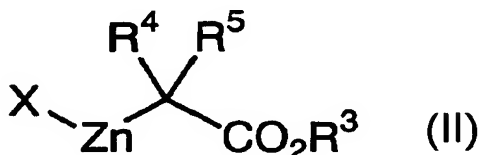
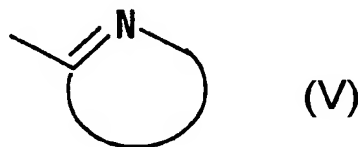
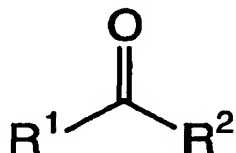
(10) 国際公開番号
WO 03/074487 A1

- (51) 国際特許分類: C07D 213/55, 233/64 (74) 代理人: 高橋 秀一, 外(TAKAHASHI, Shuichi et al.);
〒532-0024 大阪府 大阪市 淀川区 十三本町 2丁目
17番 85号 武田薬品工業株式会社 大阪工場内 Osaka (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP03/02563
- (22) 国際出願日: 2003年3月5日 (05.03.2003)
- (25) 国際出願の言語: 日本語 (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (26) 国際公開の言語: 日本語 (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (30) 優先権データ:
特願2002-60402 2002年3月6日 (06.03.2002) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府 大阪市 中央区道修町四丁目1番1号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 山野 徹 (YAMANAO, Toru) [JP/JP]; 〒664-0899 兵庫県 伊丹市 大鹿4丁目73番地608号 Hyogo (JP). 田家 直博 (TAYA, Naohiro) [JP/JP]; 〒665-0816 兵庫県 宝塚市 平井1丁目14番32号 Hyogo (JP). 王子田 彰夫 (OJIDA, Akio) [JP/JP]; 〒812-0053 福岡県 福岡市 東区 箱崎2丁目36番25号 Fukuoka (JP).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書

[続葉有]

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCTION OF OPTICALLY ACTIVE COMPOUNDS

(54) 発明の名称: 光学活性化合物の製造法



(57) Abstract: A process for the production of optically active β -hydroxy esters represented by the general formula (III): (III) [wherein R^1 is optionally substituted hydrocarbyl or the like; R^2 is different from R^1 and represents a nitrogenous heterocyclic group represented by the general formula (V) or the like: (V) (wherein the ring may be substituted); R^3 is optionally substituted hydrocarbyl or the like; R^4 and R^5 may be the same or different from each other and are each hydrogen, halogeno, or the like; and * represents an asymmetric center], characterized by reacting a compound represented by the general formula (I): (I) with a compound represented by the general formula (II): (II) [wherein X is halogeno] in the presence of a cinchona alkaloid or the like.

[続葉有]

(57) 要約:

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^1 - \text{C} - \text{R}^2 \end{array} \quad (\text{I})$$
C1=CNCCC1 (V)
$$\begin{array}{c} \text{R}^4 \quad \text{R}^5 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{X}-\text{Zn}-\text{C}-\text{CO}_2\text{R}^3 \\ \diagup \\ \text{R}^1 \end{array} \quad (\text{II})$$
$$\begin{array}{c}
 R^4 \quad R^5 \\
 \diagup \quad \diagdown \\
 HO-C^* - C - CO_2R^3 \\
 \diagdown \quad \diagup \\
 R^1 \quad R^2
 \end{array} \quad (III)$$

〔式中、各記号は前記と同意義を、*は光学活性中心であることをそれぞれ示す。〕
で表される光学活性β-ヒドロキシエステル化合物の製造法を提供する。

明細書

光学活性化合物の製造法

5 技術分野

本発明は、医薬、農薬、液晶及びその原料などの製造に有用な光学活性 β -ヒドロキシエステル類の製造法に関する。

背景技術

- 10 光学活性化合物、とりわけ医薬品として用いられる光学活性化合物においては、光学異性体間で生物活性、薬物動態、薬力学、毒性などが異なることが珍しくなく、試験、開発段階はもちろん、実際の製造においても両光学異性体を分離、あるいは別途合成することが求められる。

- 15 光学活性 β -ヒドロキシエステルは、光学活性医薬品の構成成分あるいはその原料として汎用性が高く、その製造法に関する研究が続けられている。

- アルデヒド類あるいはケトン類と、 α -ハロエステルと亜鉛から調製した試薬とを反応させる所謂リフォーマツキー(Reformatsky) 反応は汎用性に富み、 β -ヒドロキシエステルの製造法として極めて有用であるが、光学活性化合物を製造する方法としては確立されていない。特に、例えばジャーナル・オブ・ケミカル・ソサイ
20 アティー、ケミカル・コミュニケーションズ、811 頁、1993 年；テトラヘドロン、29 巻、3659 頁、1973 年；テトラヘドロン、53 巻、10 号、3787 頁、1997 年などに記載のようにケトン類との反応においては高い立体選択率が達成されていない。また、複素環を有するケトン類においては、不斉配位子を用いる立体選択的リフォーマツキー反応については検討もされていない。

25

リフォーマツキー反応が立体選択的に行えれば、光学活性 β -ヒドロキシエステルが得られる。リフォーマツキー反応は、エステルやアミドなどの官能基の共存が可能なので、汎用性の高い方法となりうる。特にケトンとの反応にて得られる光学活性な第三級アルコール類は、実用的な合成法がなく、収率のよい、汎用性の

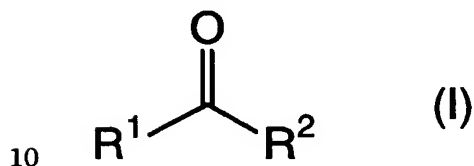
高い製造方法が切望されている。

発明の開示

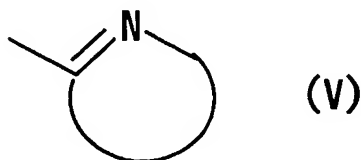
本発明者らは、前記の事情に鑑み、鋭意検討を重ねた結果、一般式(I)にて表さ
5 れるケトン類あるいはアルデヒド類の R^2 が含窒素複素環基である時、キナアルカ
ロイドまたはその塩を共存させると高い立体選択率が達成されることを見だし、
本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、

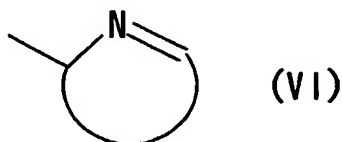
(1) キナアルカロイドまたはその塩存在下、一般式



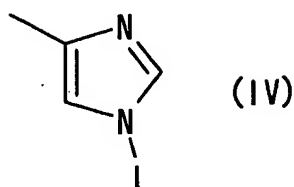
〔式中、 R^1 は、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されてい
てもよい複素環基を、 R^2 は、 R^1 と異なる、一般式



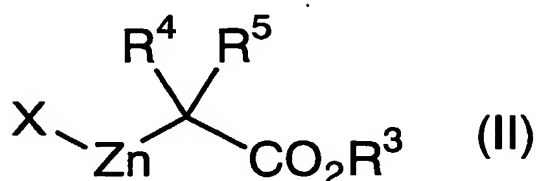
15 〔式中、環は置換されていてもよく、式で表される窒素原子以外に1以上のヘテロ
原子を有していてもよく、式で表される二重結合以外にさらに1以上の二重結合を
有していてもよい。〕 または一般式



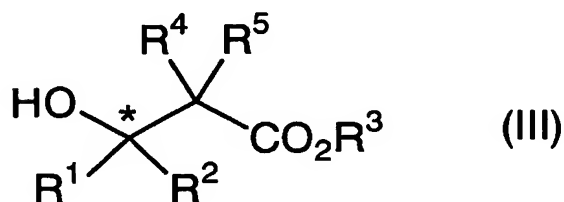
20 〔式中、環は置換されていてもよく、式で表される窒素原子以外に1以上のヘテロ
原子を有していてもよく、式で表される二重結合以外にさらに1以上の二重結合を
有していてもよい。〕 で表される含窒素複素環基をそれぞれ示す。ただし、 R^1 が置
換されていてもよい芳香環基であり、 R^2 が一般式



(式中、Lは保護基を示す。)で表される基である場合を除く。)で表される化合物またはその塩と、一般式



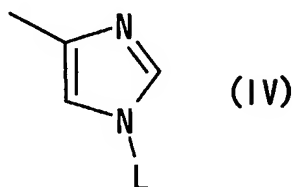
- 5 [式中、Xは、ハロゲン原子を、R³は、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を、R⁴およびR⁵は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいシリル基、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基をそれぞれ示す。また、1) R³とR⁴、2) R³とR⁵または3) R⁴とR⁵は、いっしょになって環を形成していてもよく、この環は
- 10 置換されていてもよい。]で表される化合物もしくはその多量体またはその塩とを反応させることを特徴とする一般式



[式中、各記号は前記と同意義を、*は光学活性中心であることをそれぞれ示す。]で表される光学活性β-ヒドロキシエステル化合物またはその塩の製造法；

- 15 (2) 塩基を添加することを特徴とする前記(1)記載の製造法；
- (3) 塩基がピリジンである前記(2)記載の製造法；
- (4) キナアルカロイドがシンコニン、シンコニジン、キニン、またはキニジンである前記(1)記載の製造法；
- (5) R²が、置換されていてもよい2-ピリジル基または4-イミダゾリル基である
- 20 前記(1)記載の製造法および
- (6) R¹が水素原子、置換されていてもよい脂肪族炭化水素基または置換されてい

てもよい複素環基であり、 R^2 が R^1 と異なる一般式



〔式中、L は保護基を示す。〕で表される基である前記 (I) 記載の製造法などに関する。

5

発明を実施するための最良の形態

前記一般式 (I) 中の R^1 、および一般式 (II) 中の R^3 、 R^4 、 R^5 は、水素原子、あるいは置換されていてもよい炭化水素基、または置換されていてもよい複素環基を示す。

R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」の炭化水素基としては、例えば「脂肪族鎖式炭化水素基」、「脂環式炭化水素基」および「芳香族炭化水素基」を用いることができる。

炭化水素基の例としての「脂肪族鎖式炭化水素基」としては、例えばアルキル基、アルケニル基、アルキニル基などの直鎖状又は分枝鎖状の脂肪族炭化水素基が用いられる。

15 該「アルキル基」としては、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、*n*-ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、3,3-ジメチルプロピル、2-エチルブチル、*n*-ヘプチル、1-メチルヘプチル、1-エチルヘキシル、*n*-
20 オクチル、1-メチルヘプチル、ノニルなどの C_{1-10} アルキル基などを用いることができるが、好ましくは C_{1-6} アルキル（例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチルなど）などを用いることができる。

25 該「アルケニル基」としては、例えばビニル、アリル、イソプロペニル、2-メチルアリル、1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、

3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニルなどの C_{2-10} アルケニル基などを用いることができる。好ましくは C_{2-6} アルケニル基などである。

- 5 アルキニル基としては、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニルなどの C_{2-10} アルキニル基が用いられる。好ましくは C_{2-6} アルキニル基などである。

- 10 炭化水素基の例としての「脂環式炭化水素基」としては、例えばシクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルカンジエニル基およびこれらと C_{6-14} アリアル基（例えば、ベンゼンなど）などとの2または3環式縮合環などの飽和又は不飽和の、単環式または縮合多環式の、脂環式炭化水素基が用いられる。

- 15 該「シクロアルキル基」としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニルなどの C_{3-10} シクロアルキルなどが用いられる。

- 20 該「シクロアルケニル基」としては、例えば2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル、1-シクロブテン-1-イル、1-シクロペンテン-1-イルなどの C_{3-10} シクロアルケニル基などが用いられる。

「シクロアルカンジエニル基」としては、例えば2,4-シクロペンタジエン-1-イル、2,4-シクロヘキサジエン-1-イル、2,5-シクロヘキサジエン-1-イルなどの C_{4-6} シクロアルカンジエニル基などが用いられる。

- 25 炭化水素基の例としての「芳香族炭化水素基」としては、単環式又は縮合多環式芳香族炭化水素基が用いられ、特に限定されないが、好ましくは C_{6-22} 芳香族炭化水素基、より好ましくは C_{6-18} 芳香族炭化水素基、さらに好ましくは C_{6-10} 芳香族炭化水素基などである。具体的には、例えばフェニル、o-トリル、m-トリル、p-トリル、2,3-キシリル、2,4-キシリル、メシチル、o-クメニル、m-クメニル、p-クメニル、 α -メチルベンジル、ベンズヒドリル、o-ビフェ

ニル、*m*-ピフェニル、*p*-ピフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-インデニル、2-アンスリル、アズレニル、フェナントリル、フルオレニル、などであり、中でもフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-アンスリルなどが好ましい。

- 5 R^1 で示される「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」の脂肪族炭化水素基としては、前記の定義と同様なものを用いることができる。

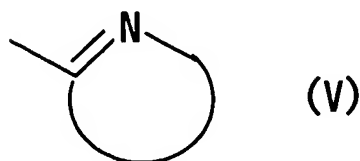
- 10 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 で示される「置換されていてもよい複素環基」の複素環基としては例えば、環系を構成する原子（環原子）として、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子などから選ばれたヘテロ原子1ないし3種（好ましくは1ないし2種）を少なくとも1個（好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1ないし2個）含む芳香族複素環基、飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環基（脂肪族複素環基）などが用いられ、特に限定されないが、好ましくは5ないし22員複素環基、より好ましくは5ないし18員複素環基、さらに好ましくは5ないし14員複素環基、さらにより好ましくは5ないし10員複素環基などである。

- 15 「芳香族複素環基」として具体的に例示すると、5ないし6員の芳香族単環式複素環基（例えば2-フリル、3-フリル、2-チエニル、3-チエニル、3-ピロリル、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル、3-イソオキサゾリル、4-イソオキサゾリル、チアゾリル、3-イソチアゾリル、4-イソチアゾリル、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、5-イミダゾリル、1-ピラゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、フラザニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、3-ピリダジニル、2-ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニルなど）、及び8～12員の芳香族縮合複素環基（例えばベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチエニル、インドリル、イソインドリル、1*H*-インダゾリル、ベンズインダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1, 2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾピラニル、1, 2-ベンゾイソチアゾリル、1*H*-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、

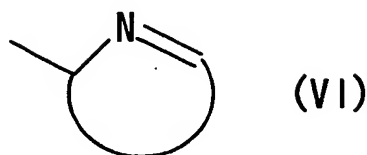
- キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 α -カルボリニル、 β -カルボリニル、 γ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ
- 5 [1, 2-b] ピリダジニル、ピラゾロ [1, 5-a] ピリジル、イミダゾ [1, 2-a] ピリジル、イミダゾ [1, 5-a] ピリジル、イミダゾ [1, 2-b] ピリダジニル、イミダゾ [1, 2-a] ピリミジニル、1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-a] ピリジル、1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジニルなど) などが、挙げられ、好ましくは、前記した 5 ないし 6 員の芳香族単環式複素環基がベンゼン環と縮合した複素環または前記した 5 ないし 6 員の芳香族単環式複素環基
- 10 の同一または異なった複素環 2 個が縮合した複素環などが用いられる。

- 「非芳香族複素環基」として具体的に例示すると、例えばピロリニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、キヌクリジニル、アジリジニル、オキシラニル、アゼチジニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、
- 15 チオラニル、ピペリジノ、2-ピペリジル、3-ピペリジル、4-ピペリジル、テトラヒドロピラニル、2-ジオキサニル、2-チアザニル、3-チアザニル、2-モルホリニル、3-モルホリニル、チオモルホリニル、2-ピペラジニルなどの 3～8 員（好ましくは 5～6 員）の飽和あるいは不飽和（好ましくは飽和）の非芳香族複素環基（脂肪族複素環基）などが用いられる。

- 20 R^2 は、 R^1 と異なる、一般式 (V)



〔式中、環は置換されていてもよく、式で表される窒素原子以外に 1 以上のヘテロ原子を有していてもよく、式で表される二重結合以外にさらに 1 以上の二重結合を有していてもよい。〕 または一般式 (VI)



〔式中、環は置換されていてもよく、式で表される窒素原子以外に1以上のヘテロ原子を有していてもよく、式で表される二重結合以外にさらに1以上の二重結合を有していてもよい。〕で表される含窒素複素環基をそれぞれ示す。

- 5 この一般式(V)または(VI)で表される含窒素複素環基は、式中で表される窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子及び窒素原子などから選ばれたヘテロ原子1ないし3種（好ましくは1ないし2種）をさらに1個（好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1ないし2個）以上含んでいてもよく、式中で表される二重結合以外にさらに1以上の二重結合を有していてもよい。また、この一般式(V)または(VI)で表
- 10 される含窒素複素環基が有していてもよい置換基としては、以後に定義される「置換されていてもよい複素環基」が有する置換基と同様なものを同様の数用いることができる。

- 一般式(V)または(VI)で表される含窒素複素環基としては、具体的には5ないし6員の含窒素芳香族単環式複素環基、例えば、3H-ピロール-2-イル、2H-ピロール-5-イル、2H-ピロール-2-イル、3H-ピロール-5-イル、1H-イミダゾール-4-イル、4H-イミダゾール-4-イル、2H-イミダゾール-4-イル、4H-イミダゾール-5-イル、4H-イミダゾール-2-イル、1H-イミダゾール-2-イル、1H-イミダゾール-3-イル、2H-イミダゾール-2-イル、4H-イミダゾール-2-イル、3-オキサゾール-4-イル、
- 15 1, 3-オキサゾール-2-イル、イソオキサゾール-3-イル、1H-ピラゾール-3-イル、3H-ピラゾール-5-イル、4H-ピラゾール-3-イル、1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル、1, 2, 5-オキサジアゾール-3-イル、1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、1, 2, 3-オキサジアゾール-4-イル、1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル、1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル、1, 2, 5-チアジアゾール-3-イル、1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル、1, 2, 3-チアジアゾール-4-イル、1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル、1, 3-チアゾール-4-イル、1, 3-チアゾール-2-イル、
- 20 25

イソチアゾール-3-イル、1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル、3H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル、3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、2H-テトラゾリル-2-イル、2H-テトラゾリル-5-イル、1H-テトラゾリル-5-イル、2-ピリジル、ピリダジン-3-イル、ピリミジン-4-イル、
5 ピリミジン-2-イル、ピラジン-2-イル、1, 2, 3-トリアジン-4-イル、1, 3, 5-トリアジン-2-イル、1, 2, 4-トリアジン-6-イル、1, 2, 4-トリアジン-5-イル、1, 2, 4-トリアジン-3-イル、など、及び8~12員の含窒素芳香族縮合複素環基、例えば3H-インドール-2-イル、2H-イソインドール-2-イル、2H-イソインドール-1-イル、キノリン-
10 2-イル、イソキノリン-1-イル、イソキノリン-3-イル、7H-プリン-8-イル、9H-プリン-8-イル、7H-プリン-6-イル、9H-プリン-6-イル、9H-プリン-2-イル、7H-プリン-2-イル、1H-インダゾール-3-イル、キナゾリン-2-イル、キナゾリン-4-イル、シンノリン-3-イル、キノキサリン-2-イル、フタラジン-1-イル、プテリジン-2-イル、プテリジン-4-イル、プテリジン-6-イル、プテリジン-7-イル、7H-イミダゾ
15 [4, 5-c] ピリダジン-3-イル、5H-イミダゾ [4, 5-c] ピリダジン-3-イル、7H-イミダゾ [4, 5-c] ピリダジン-6-イル、5H-イミダゾ [4, 5-c] ピリダジン-6-イル、1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル、3H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル、3H-ピラゾロ
20 [3, 4-b] ピリジン-3-イル、1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル、1, 2-ベンゾオキサゾール-3-イル、1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル、1, 2-ベンゾチアゾール-3-イル、1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イル、3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル、1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル、3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-イル、
25 1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-イル、3H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル、1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル、3H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-4-イル、1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-4-イル、3H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-6-イル、1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-6-イル、フェナントリジン-6-イルなどが用い

られ、前記した5ないし6員の含窒素芳香族単環式複素環基がベンゼン環と縮合した複素環または前記した5ないし6員の含窒素芳香族単環式複素環基の同一または異なった複素環2個が縮合した複素環)なども好ましい。さらに例えば、3, 4-ジヒドロ-2H-ピロール-5-イル、3, 4-ジヒドロ-2H-ピロール-2-イル、4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-イル、2, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-イル、2, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル、4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル、4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イル、4, 5-ジヒドロ-3H-ピラゾール-3-イル、2, 5-ジヒドロ-1, 3-チアゾール-2-イル、4, 5-ジヒドロ-1, 3-チアゾール-2-イル、2, 5-ジヒドロ-1, 3-チアゾール-4-イル、4, 5-ジヒドロ-1, 3-チアゾール-4-イル、4, 5-ジヒドロ-1, 3-チアゾール-3-イル、2, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル、4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル、2, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-4-イル、4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-4-イル、4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-3-イル、などの3~8員(好ましくは5~6員)の不飽和の含窒素脂肪族複素環基などが用いられる。

X、R⁴およびR⁵で示されるハロゲン原子とは、塩素、臭素、ヨウ素であり、好ましくは臭素およびヨウ素である。

本願明細書中、「1) R³とR⁴、2) R³とR⁵または3) R⁴とR⁵は、いっしょになって環を形成していてもよく、この環は置換されていてもよい。」における環とは、「脂環式炭化水素」、「芳香族炭化水素」、「芳香族複素環や非芳香族複素環などの複素環」などが用いられる。

「脂環式炭化水素」としては、例えばシクロアルカン、シクロアルケン、シクロアルカンジエンおよびこれらとC₆₋₁₄アリール(例えば、ベンゼンなど)などとの2または3環式縮合環などの飽和又は不飽和の、単環式または縮合多環式の、脂環式炭化水素が用いられる。

該「シクロアルカン」としては、例えばシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナンなどのC₃₋₁₀シクロアルカンなどが用いられる。

該「シクロアルケン」としては、例えばシクロペンテン、シクロヘキセン、シクロブテンなどの C_{3-10} シクロアルケンなどが用いられる。

「シクロアルカンジエン」としては、例えばシクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘキサンジエンなどの C_{4-6} シクロアルカンジエンなどが用いられる。

「芳香族炭化水素」としては、単環式又は縮合多環式芳香族炭化水素が用いられ、特に限定されないが、好ましくは C_{6-22} 芳香族炭化水素、より好ましくは C_{6-18} 芳香族炭化水素、さらに好ましくは C_{6-10} 芳香族炭化水素などである。具体的には、例えばベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレン、クメン、スチレン、1,2,3-トリメチルベンゼン、ペンタレン、インデン、ナフタレン、アズレン、ヘプタレン、ビフェニレン、ベンゾシクロヘプテン、as-インダセン、s-インダセン、アセナフチレン、フルオレン、フェナレン、フェナントレン、アントラセン、フルオランテン、アセフェナントリレン、アセアントリレン、トリフェニレン、ピレン、クリセン、ナフタセンなどであり、中でもベンゼン、トルエン、ナフタレンなどが好ましい。

「複素環」としては例えば、環系を構成する原子（環原子）として、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子などから選ばれたヘテロ原子1ないし3種（好ましくは1ないし2種）を少なくとも1個（好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1ないし2個）含む芳香族複素環、飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環（脂肪族複素環）などが用いられ、特に限定されないが、好ましくは5ないし22員複素環、より好ましくは5ないし18員複素環、さらに好ましくは5ないし14員複素環、さらに好ましくは5ないし10員複素環などである。

「芳香族複素環」として具体的に例示すると、5ないし6員の芳香族単環式複素環（例えばフラン、チオフェン、ピローリ、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、ピラゾール、1,2,3-オキサジアゾール、1,2,4-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾール、フラザン、1,2,3-チアジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、1,2,3-トリアゾール、1,2,4-トリアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジンなど）、及び8～12員の芳香族縮

合複素環（例えばベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフエン、インドール、イソインドール、インダゾール、ベンズインダゾール、ベンゾオキサゾール、1,2-ベンゾイソオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾピラン、1,2-ベンゾイソチアゾール、1H-ベンゾトリアゾール、キノリン、イソキノリン、シンノリン、キナゾリン、キノキサリン、フタラジン、ナフチリジン、プリン、プテリジン、カルバゾール、 α -カルボリン、 β -カルボリン、 γ -カルボリン、アクリジン、フェノキサジン、フェノチアジン、フェナジン、フェノキサチン、チアントレン、フェナトリジン、フェナトロリン、インドリジン、ピロロ〔1,2-b〕ピリダジン、ピラゾロ〔1,5-a〕ピリジン、イミダゾ〔1,2-a〕ピリジン、イミダゾ〔1,5-a〕ピリジン、イミダゾ〔1,2-b〕ピリダジン、イミダゾ〔1,2-a〕ピリミジン、1,2,4-トリアゾロ〔4,3-a〕ピリジン、1,2,4-トリアゾロ〔4,3-b〕ピリダジンなど）などが、挙げられ、好ましくは、前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環がベンゼン環と縮合した複素環または前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環の同一または異なった複素環2個が縮合した複素環などが用いられる。

「非芳香族複素環」として具体的に例示すると、例えばピロリン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、キヌクリジン、アジリジン、オキシラン、アゼチジン、ピロリジン、テトラヒドロフラン、チオラン、ピペリジン、テトラヒドロピラン、ジオキサラン、チアザン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジンなどの3～8員（好ましくは5～6員）の飽和あるいは不飽和（好ましくは飽和）の非芳香族複素環（脂肪族複素環）などが用いられる。

キナアルカロイドとしては、例えばシンコニン、シンコニジン、キニン、キニジンである。

本発明において、「置換されていてもよい炭化水素基」、「置換されていてもよい複素環基」、「置換されていてもよい芳香環基」、「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」、「1) R^3 と R^4 、2) R^3 と R^5 または3) R^4 と R^5 は、いっしょになって環を形成していてもよく、この環は置換されていてもよい。」または「環は置換されていてもよく、式で表される窒素原子以外に1以上のヘテロ原子を有していてもよく、式で表される二重結合以外にさらに1以上の二重結合を有していてもよく、

い。」中の置換基としては、特に限定されないが、例えば(i)置換されていてもよいアルキル基、(ii)置換されていてもよいアルケニル基、(iii)置換されていてもよいアルキニル基、(iv)置換されていてもよいアリール基、(v)置換されていてもよいアラルキル基、(vi)置換されていてもよいシクロアルキル基、(vii)置換されていてもよいシクロアルケニル基、(viii)置換されていてもよい複素環基、(ix)置換されていてもよいアミノ基、(x)置換されていてもよい水酸基、(xi)置換されていてもよいチオール基、(xii)置換されていてもよいアルキルスルフィニル基、(xiii)エステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシ基、(xiv)置換されていてもよいチオカルバモイル基、(xv)置換されていてもよいスルファモイル基、(xvi)ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など、好ましくは塩素、臭素など）、(xvii)シアノ基、(xviii)イソシアノ基、(xix)シアネート基、(xx)イソシアネート基、(xxi)チオシアネート基、(xxii)イソチオシアネート基、(xxiii)ニトロ基、(xxiv)ニトロソ基、(xxv)スルホン酸由来のアシル基、などが用いられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし5個（好ましくは1ないし3個）置換していてもよい。また、置換基が2以上の場合、互いに同一または異なってもよい。

前記置換基としての「置換されていてもよいアルキル基」におけるアルキル基としては、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-メチルプロピル、*n*-ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、3,3-ジメチルプロピルなどのC₁₋₆アルキルなどを用いることができる。ここで、アルキル基の置換基としては、低級アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなどのC₁₋₆アルコキシなど）、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、低級アルキル基（例、メチル、エチル、プロピルなどのC₁₋₆アルキルなど）、低級アルケニル基（例、ビニル、アリルなどのC₂₋₆アルケニルなど）、低級アルキニル基（例、エチニル、プロパルギルなどのC₂₋₆アルキニルなど）、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、シアノ基、置換されていてもよいアミジノ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エ

トキシカルボニルなどの C_{1-6} アルコキシカルボニルなど)、置換されていてもよいカルバモイル基(例、メチルカルバモイルなど)、5ないし6員の単環式芳香族複素環基(例、ピリジルなど)などが挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし3個置換していてもよい。

- 5 前記の「置換されていてもよいアルキル基」の置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよい水酸基」、および「置換されていてもよいアミジノ基」としては、後述する「置換されていてもよい芳香環または複素環」の置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよい水酸基」、および「置換されていてもよいアミジノ基」と同様なものを用いることができる。

- 10 前記置換基としての「置換されていてもよいアルケニル基」におけるアルケニル基としては、例えばビニル、アリル、イソプロペニル、2-メチルアリル、1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニルなどの C_{2-6} アルケニルなどを用いることができる。ここで、アルケニルの置換基としては、前記した置換基としての「置換されていてもよいアルキル基」における置換基と同様なものを同様な数用いることができる。

- 20 前記置換基としての「置換されていてもよいアルキニル基」におけるアルキニル基としては、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニルなどの C_{2-6} アルキニルを用いることができる。ここで、アルキニル基の置換基としては、前記した置換基としての「置換されていてもよいアルキル基」における置換基と同様なものを同様な数用いることができる。

前記置換基としての「置換されていてもよいアリール基」におけるアリール基としては、例えばフェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレ

ニルなどの C_{6-14} アリールなどを用いることができる。ここで、アリール基の置換基としては、前記した置換基としての「置換されていてもよいアルキル基」における置換基と同様なものを同様な数を用いることができる。

5 前記置換基としての「置換されていてもよいアラルキル基」におけるアラルキル基としては、例えば、ベンジル、フェネチル、ナフチルメチルなどの C_{7-11} アラルキルなどを用いることができる。ここで、アラルキル基の置換基としては前記した置換基としての「置換されていてもよいアルキル基」における置換基と同様なものを同様な数を用いることができる。

10 前記置換基としての「置換されていてもよいシクロアルキル基」におけるシクロアルキル基としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの C_{3-7} シクロアルキルなどを用いることができる。ここで、シクロアルキル基の置換基としては、前記した置換基としての「置換されていてもよいアルキル基」における置換基と同様なものを同様な数を用いることができる。

15 前記置換基としての「置換されていてもよいシクロアルケニル基」におけるシクロアルケニル基としては、例えばシクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニルなどの C_{3-7} シクロアルケニルなどを用いることができる。ここで、置換されていてもよいシクロアルケニル基の置換基としては、前記した置換基としての「置換されていてもよいアルキル基」における置換基と同様なものを同様な数を用いることができる。

25 前記置換基としての「置換されていてもよい複素環基」における複素環基としては、例えば環系を構成する原子（環原子）として、酸素原子、硫黄原子および窒素原子などから選ばれたヘテロ原子1ないし3種（好ましくは1ないし2種）を少なくとも1個（好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1ないし2個）含む芳香族複素環基、飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環基（脂肪族複素環基）などを用いることができる。

ここで「芳香族複素環基」としては、例えばフリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-

オキサジアゾリル、フラザニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジア
ゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリア
ゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ト
リアジニルなどの5ないし6員の単環式芳香族複素環基、および例えばベンゾフラ
5 ニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ〔b〕チエニル、インドリル、イソインドリル、
1H-インダゾリル、ベンズインダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1, 2-ベンゾ
イソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾピラニル、1, 2-ベンゾイソチア
ゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キ
ナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリ
10 ジニル、カルバゾリル、 α -カルボリニル、 β -カルボリニル、 γ -カルボリニル、
アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサ
チニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニ
ル、ピロロ〔1, 2-b〕ピリダジニル、ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリジル、イミダ
ゾ〔1, 2-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 2-
15 b〕ピリダジニル、イミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジニル、1, 2, 4-トリアゾロ
〔4, 3-a〕ピリジル、1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-b〕ピリダジニルなどの
8~12員の縮合多環式芳香族複素環基などを用いることができる。

ここで「非芳香族複素環基」としては、例えばオキシラニル、アゼチジニル、オ
キセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピペ
20 リジル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル
などの3~8員（好ましくは5~6員）の飽和あるいは不飽和（好ましくは飽和）
の非芳香族複素環基（脂肪族複素環基）など、あるいは1, 2, 3, 4-テトラヒド
ロキノリル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリルなどのように前記した単環
式芳香族複素環基又は縮合多環式芳香族複素環基の一部又は全部の二重結合が飽
25 和した非芳香族複素環基などを用いることができる。

置換基としての「置換されていてもよい複素環基」が有していてもよい置換基と
しては、低級アルキル基（例、メチル、エチル、プロピルなどのC₁₋₆アルキルな
ど）、低級アルケニル基（例、ビニル、アリルなどのC₂₋₆アルケニルなど）、低
級アルキニル基（例、エチニル、プロパルギルなどのC₂₋₆アルキニルなど）、置

換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素）、置換されていてもよいイミドイル基、置換されていてもよいアミジノ基などを用いることができる。これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし5個（好ましくは1ないし3個）置換していてもよい。

- 5 置換基としての「置換されていてもよい複素環基」が有していてもよい「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよい水酸基」、および「置換されていてもよいアミジノ基」としては、後述する「置換されていてもよい芳香族同素または複素環基」の置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよい水酸基」、「置換されていてもよいイミドイル基」、および「置換されていてもよいアミジノ基」と同様なものを用いることができる。

- 10 前記置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよいアミジノ基」、「置換されていてもよい水酸基」、「置換されていてもよいチオール基」における置換基としては、例えば、ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素など）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ（例えばメトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、トリクロロメトキシ、2, 2, 2-トリクロロエトキシなど）および C_{7-11} アルキルアリー
- 15 ル基（例えば o-トルイル、m-トルイル、p-トルイル、キシリル、メシチルなど、好ましくは C_{1-5} アルキル-フェニルなど）から選ばれた置換基で置換されていてもよい低級アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどの C_{1-6} アルキルなど）、アシル基（ C_{1-6} アルカノイル（例、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイルなど）、ベンゾイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル（例、メタンスルホニルなど）、ベンゼンスルホニルなど）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシカルボ
- 20 ニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、トリフルオロメトキシカルボニル、2, 2, 2-トリフルオロエトキシカルボニル、トリクロロメトキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニルなど）、フェニル基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシカルボニル基（例、ベンジルオキシカルボニルなど）、アリー
- 25 ル（例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなどの C_{6-10} アリールなど）、アラルキル（例、ベンジル、フェネチルなどの C_{7-10} アラルキル、

好ましくはフェニル-C₁₋₄アルキルなど)、アリールアルケニル(例、シンナミルなどのC₈₋₁₀アリールアルケニル、好ましくはフェニル-C₂₋₄アルケニルなど)、複素環基(前記置換基としての「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」と同様なものを用いることができる。これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし3個置換していてもよい)などを用いることができる。

また、前記置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」における「アミノ基」は、1~2個のC₁₋₆アルキル基でなどで置換されていてもよい。これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし2個置換していてもよい。また、2個の置換基が窒素原子と一緒になって環状アミノ基を形成する場合もあり、この様な場合の環状アミノ基としては、例えば1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、ピペリジノ、チオモルホリノ、モルホリノ、4位に低級アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどのC₁₋₆アルキルなど)、アラルキル(例、ベンジル、フェネチルなどのC₇₋₁₀アラルキルなど)、アリール(例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなどのC₆₋₁₀アリールなど)などを有していてもよい1-ピペラジニル、1-ピロリル、1-イミダゾリルなどの3~8員(好ましくは5~6員)の環状アミノなどを用いることができる。

前記置換基としての「置換されていてもよいアルキルスルフィニル基」におけるアルキルスルフィニル基としては、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、イソプロピルスルフィニル、ブチルスルフィニル、イソブチルスルフィニル、sec-ブチルスルフィニル、tert-ブチルスルフィニル、ペンチルスルフィニル、ヘキシルスルフィニルなどのC₁₋₆アルキルスルフィニルを用いることができる。ここでアルキルスルフィニルの置換基としては、前記した置換基としての「置換されていてもよいアルキル」における置換基と同様なものを同様な数用いることができる。

前記置換基としての「エステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基」としては、カルボキシル基、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルキルオキシカルボニル、カルバモイル、N-モノ置換カルバモイルおよびN,N-ジ置換カルバモイルを用いることができる。

ここで「アルコキシカルボニル」としては、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、イソペンチルオキシカルボニル、ネオペンチルオキシカルボニルなどのC₁₋₆アルコキシカルボニル（低級アルコキシカルボニル）などを用いることができ、中でもメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニルなどのC₁₋₃アルコキシカルボニルなどが好ましい。該「低級アルコキシカルボニル」は置換基を有していてもよく、その置換基としては、水酸基、置換されていてもよいアミノ基〔該アミノ基は、例えば1ないし5個のハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい低級アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどのC₁₋₆アルキルなど、好ましくはメチル、エチルなど）、アシル基（例、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイルなどのC₁₋₆アルカノイル、ベンゾイルなど）、カルボキシル基、C₁₋₆アルコキシカルボニルなどの1又は2個を置換基として有していてもよい。〕、ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素など）、ニトロ基、シアノ基、1ないし5個のハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい低級アルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシなどのC₁₋₆アルコキシなど、好ましくはメトキシ、エトキシなど）などを用いることができる。また、これらの置換基は、同一または異なって1または2ないし3個（好ましくは1または2個）置換しているのが好ましい。

ここで「アリールオキシカルボニル」としては、例えばフェノキシカルボニル、1-ナフトキシカルボニル、2-ナフトキシカルボニル、1-フェナントキシカルボニルなどのC₆₋₁₄アリールオキシカルボニルなどが好ましい。該「アリールオキシカルボニル」は置換基を有していてもよく、その置換基としては、前記の置換基としての「アルコキシカルボニル」における置換基と同様なものを同様な数を用いることができる。

ここで「アラルキルオキシカルボニル」としては、例えばベンジルオキシカルボ

ニル、フェネチルオキシカルボニルなどの C_{7-14} アラルキルオキシカルボニルなど（好ましくは、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルコキシカルボニルなど）が好ましい。該「アラルキルオキシカルボニル」は置換基を有していてもよく、その置換基としては、前記の置換基としての「アルコキシカルボニル」における置換基と同様なものを同様な数を用いることができる。

ここで「N-モノ置換カルバモイル」は窒素原子上に1個の置換基を有するカルバモイル基を意味し、該置換基としては、例えば低級アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどの C_{1-6} アルキルなど）、低級アルケニル（例、ビニル、アリル、イソプロペニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニルなどの C_{2-6} アルケニルなど）、シクロアルキル（例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどの C_{3-6} シクロアルキルなど）、アリール（例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなどの C_{6-10} アリールなど）、アラルキル（例、ベンジル、フェネチルなどの C_{7-10} アラルキル、好ましくはフェニル- C_{1-4} アルキルなど）、アリールアルケニル（例、シンナミルなどの C_{8-10} アリールアルケニル、好ましくはフェニル- C_{2-4} アルケニルなど）、複素環基（例えば前記置換基としての「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」と同様のものなど）などを用いることができる。該低級アルキル、低級アルケニル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、アリールアルケニル、複素環基は置換基を有していてもよく、その置換基としては、前記の置換基としての「アルコキシカルボニル」における置換基と同様なものを同様な数を用いることができる。

ここで「N,N-ジ置換カルバモイル」は窒素原子上に2個の置換基を有するカルバモイル基を意味し、該置換基の一方の例としては前記した置換基としての「N-モノ置換カルバモイル」における置換基と同様のものを用いることができ、他方の例としては、例えば低級アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどの C_{1-6} アルキルなど）、 C_{3-7} シクロアルキル（例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど）、 C_{7-10} アラルキル（例、ベンジル、フェネチルなど、好ましくはフェニル- C_{1-4} アルキルなど）などを用いることができる。また、2個の置

換基が窒素原子と一緒にあって環状アミノを形成する場合もあり、このような場合の環状アミノカルバモイルとしては、例えば1-アゼチジニルカルボニル、1-ピロリジニルカルボニル、ピペリジノカルボニル、モルホリノカルボニル、1-ピペラジニルカルボニルおよび4位に低級アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどのC₁₋₆アルキルなど）、アラルキル（例、ベンジル、フェネチルなどのC₇₋₁₀アラルキルなど）、アリール（例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなどのC₆₋₁₀アリールなど）などを有していてもよい1-ピペラジニルカルボニルなどの3～8員（好ましくは5～6員）の環状アミノカルボニルなどが挙げられる。

10 前記置換基としての「置換されていてもよいチオカルバモイル基」および「置換されていてもよいスルファモイル基」の置換基としては、前記置換基としての「エステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基」における「N-モノ置換カルバモイル」、「N,N-ジ置換カルバモイル」の置換基と同様のものを用いることができる。

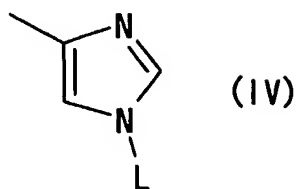
15 前記置換基としての「スルホン酸由来のアシル」としては、例えば前記した「N-モノ置換カルバモイル」が窒素原子上に1個有する置換基とスルホニルとが結合したものなどを用いることができるが、好ましくは、メタンスルホニル、エタンスルホニルなどのC₁₋₆アルキルスルホニルなどのアシルを用いることができる。

20 R⁴およびR⁵で示される「置換されていてもよいシリル基」の置換基としては、前記した置換基としての「置換されていてもよいアルキル」における置換基と同様のものを同様な数用いることができるが、具体的には例えば、トリメチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基、tert-ブチルジフェニルシリル基、トリフェニルシリル基などが用いられる。

本発明中「*」は光学活性中心（キラル中心）であることを示す。

25

R¹およびR²は前記のように定義されるが、ただし、R¹が置換されていてもよい芳香環基であり、R²が一般式（IV）



(式中、Lは保護基を示す。)で表される基である場合は、本願発明から除かれる。

ここでR¹で示される「置換されていてもよい芳香環基」とは、1またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい単環もしくは二環性芳香族縮合環基である。具体的には、例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-インデニル、2-アンスリル、アズレニル、フェナントリル、フェナレニル、フルオレニル、インダセニル、ビフェニレニル、ヘプタレニル、アセナフチレニルであり、中でもフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリルである。置換基としては前記置換基としての「置換されていてもよいアリール基」と同様な数の同様なものである。

ここでLで示される保護基とは、アミノ基の保護基であり、具体的にはホルミル、それぞれ置換されていてもよい、C₇₋₁₀アラルキルオキシメチル（ベンジルオキシメチルなど）、C₁₋₆アルキルカルボニルオキシメチル（tert-ブチルカルボニルオキシメチルなど）、C₆₋₁₂アリールスルホニル（p-トルエンスルホニルなど）、ジC₁₋₄アルキルアミノスルホニル、トリチルである。これらの置換基としては、ハロゲン原子（フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、C₁₋₆アルキル-カルボニル（アセチル、プロピオニル、バレリルなど）、ニトロ基であり、置換基の数は1ないし3個である。

R²としては、特に好ましくは、置換されていてもよい2-ピリジルまたは置換されていてもよい4-イミダゾリルなど（これらの置換基は、前記置換基としての「置換されていてもよい複素環基」が有していてもよい置換基と同様なものを同様な数を用いることができる）であり、特に好ましくは2-ピリジルまたは4-イミダゾリルである。

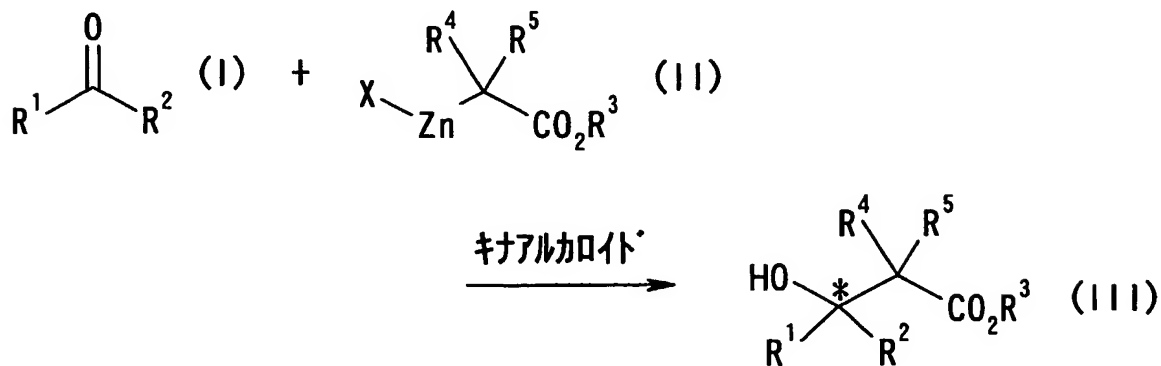
R³としては、特に好ましくはメチル、エチル、tert-ブチルまたはメンチルなどである。

R⁴としては、特に好ましくは水素、フッ素、臭素、メチル、エチル、プロピル、

ブチルまたはベンジルなどである。

R⁵としては、特に好ましくは水素、フッ素、臭素、メチル、エチル、プロピル、ブチルまたはベンジルなどである。

- 5 本願発明方法は以下のようにして実施することができる。



〔式中、各記号は前記定義と同意義を示す。〕

一般式(II)で表される化合物は、例えば第四版実験化学講座、25巻、72頁に記載の方法に準じて、 α -ハロエステルと亜鉛との反応により製造することが出来る。

- 10 亜鉛としては粉状、薄板状、ウール状を用いることが出来る。これらは使用前に希塩酸処理などにより活性化することも可能である。また、触媒量のトリメチルシリルクロリドやジプロモメタンを加えてもよい。

一般式(I)で表される化合物と一般式(II)で表される化合物の反応は、通常溶媒中で行う。

- 15 該溶媒としては、反応を阻害しないものであればよく、例えば炭化水素系溶媒(例えば、ヘキサン、ペンタン、シクロヘキサン)、アミド系溶媒(例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン)、芳香族炭化水素溶媒(例えばトルエン、ベンゼン)、脂肪族エステル系溶媒(例えば酢酸エチル、酢酸プロピル)、エーテル系溶媒(ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン)、ハロゲン化炭化水素溶媒(例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン)
- 20 などをを用いることが出来る。これらの溶媒は単独で用いても、また混合して用いても差し支えない。特に好ましくは、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ベン

ゼン、トルエンである。溶媒の使用量は、一般式(I)で表される化合物に対して、通常約1ないし約1000倍容量、好ましくは約5ないし約100倍容量である。

反応温度は、約-100℃ないし約100℃、好ましくは約-50℃ないし約50℃にて行うことが出来る。

- 5 反応時間は、特に限定されないが、1分から50時間、好ましくは、10分から10時間である。

一般式(II)で表される化合物の使用量は、一般式(I)で表される化合物に対して、約0.5ないし約10等量、好ましくは約1ないし約10等量である。

- 10 キナルカロイドとしては、例えばシンコニン、シンコニジン、キニン、キニジンである。その使用量は、一般式(I)で表される化合物に対して、約0.5ないし約10等量、好ましくは約1ないし約3等量、さらに好ましくは約1ないし約2等量である。

- 15 本発明方法においては、塩基の添加により収率および立体選択率が向上することがある。該塩基としては、有機塩基が好ましく用いられる。有機塩基としては特に限定されないが、例えばトリエチルアミン、トリメチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ピコリン、ジメチルアミノピリジン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、キノリンなどが挙げられ、好ましくはジイソプロピルエチルアミン、キノリン、ピリジンであり、より好ましくはジイソプロピルエチルアミン、ピリジンであり、さらに好ましくはピリジンである。

- 20 当該塩基の使用量は、一般式(I)で表される化合物に対して、約0.1ないし約10当量、好ましくは約0.5ないし約5当量、さらに好ましくは約1ないし約4当量である。

- 25 当該塩基の反応系への添加時期は、反応に支障のない限りいつ添加してもよく、特に限定されないが、好ましくは一般式(II)で表される化合物とキナルカロイドを反応溶媒に混合した後添加することが好ましい。より好ましくは、一般式(II)で表される化合物とキナルカロイドを反応溶媒に混合した後1分ないし30分後に添加する。

この様にして得られた一般式(III)で表される光学活性β-ヒドロキシエステル類は、更に公知の手段、例えば溶媒抽出、液性変換、転溶、塩析、晶出、再結晶、クロマトグラフィーなどによって単離精製することができる。

本発明中の一般式(I)、(II)および(III)で表される化合物は塩を形成していてもよい。化合物の塩としては反応を阻害しないものであれば特に限定されないが、例えば無機塩基との塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、アミノ酸との塩などが用いられる。無機塩基との塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、並びにアルミニウム塩、アンモニウム塩などが用いられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、2, 6-ルチジン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が用いられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が用いられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が用いられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が用いられる。

本発明にて得られる光学活性 β -ヒドロキシエステル類またその塩は、医薬、農薬、液晶、およびその原料として有用である。

実施例

以下本発明について参考例、および実施例をあげて詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

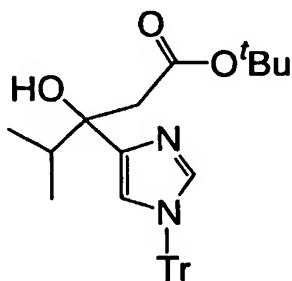
核磁共鳴スペクトル($^1\text{H-NMR}$)は内部標準としてテトラメチルシランを用いて日本電子株式会社 JMT-C0400/54 (400 MHz)型にて測定し、 δ 値をppmで示した。実施例中の記号は以下の意味を有する。

s : シングレット、d : ダブルレット、t : トリプレット、m : マルチプレット、br : 幅広い、J : カップリング定数、TFA : トリフルオロ酢酸、 ^tBu : tert-ブチル基、Tr : トリチル基

赤外吸収スペクトル (IR) はパーキンエルマー社製 Paragon 1000 を用いて測定した。

鏡像体過剰率(%ee)は高速液体クロマトグラフィーにより測定した。高速液体クロマトグラフィー用のカラム (CHIRALPAK AD, CHIRALCEL OD, CHIRALCEL OJ) は、
5 ダイセル化学工業 (株) から購入した。

実施例1. 3-ヒドロキシ-4-メチル-3-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)ペンタン酸 tert-ブチルエステル



10 アルゴン雰囲気下、シンコニン (440 mg, 1.0 mmol) をテトラヒドロフラン (脱水, 2.0 ml) に懸濁し、氷冷下にてリフォーマツキー試薬 (0.5 M; 8.0 ml, 4.0 mmol) を滴下した。10 分間攪拌した後、ピリジン (0.30 ml, 2 mmol) を滴下した。氷冷下にて 20 分間攪拌し、 -40°C に冷却した。2-メチル-1-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロパン-1-オン (1.0 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (脱水, 4.0 ml)
15 を 10 分間かけて滴下し、 -40°C にて 4 時間攪拌した。反応液に 1 規定塩酸 (20 ml) を加え、酢酸エチル (20 ml \times 2) にて抽出した。抽出液を飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムを用いて乾燥した後、溶媒を留去した。残渣を高速液体クロマトグラフィーにて分析した。その結果、収率は 73%、鏡像体過剰率は 94%であった。

20 核磁共鳴スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.84 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 0.88 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.37 (9H, s), 1.94 – 2.05 (1H, m), 2.66 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 3.01 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 4.57 (1H, s), 6.79 (1H, s), 7.0 – 7.2 (6H, m), 7.2 – 7.4 (10H, m).

赤外吸収スペクトル (KBr) $\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 3453, 2978, 1693, 1446, 1365, 1335, 1150,
25 951, 819, 749, 700.

高速液体クロマトグラフィー

カラム：CHIRALPAK AD

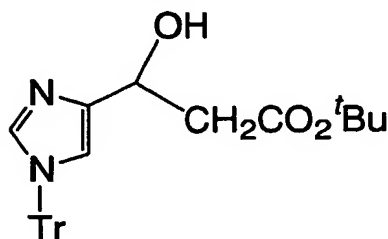
移動相：ヘキサン / エタノール (95 / 5)

流速：0.5 ml / min

5 検出：UV (254 nm)

温度：室温

保持時間：35.4 分(鏡像体 15.6 分)

実施例 2. 3-ヒドロキシ-3-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロピオン酸
tert-ブチルエステル

10

アルゴン雰囲気下、シンコニン(220 mg, 0.5 mmol)をテトラヒドロフラン(脱水, 1.0 ml)に懸濁し、氷冷下にてリフォーマツキー試薬 (0.52 M; 7.7 ml, 1.51 mmol) を滴下した。10 分間攪拌した後、ピリジン (0.15 ml, 2 mmol) を滴下した。氷冷下にて 20 分間攪拌し、-40 °C に冷却した。4-ホルミル-1-トリチル-1H-イミダゾール (0.5 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (脱水, 2.0 ml) を 10 分間かけて滴下し、-40 °C にて 4 時間攪拌した。反応液に 1 規定塩酸 (10 ml) を加え、酢酸エチル (10 ml × 2) にて抽出した。抽出液を飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムを用いて乾燥した後、溶媒を留去した。残渣を高速液体クロマトグラフィーにて分析した。その結果、収率は 84%、鏡像体過剰率は 66% であった。

15

20

核磁共鳴スペクトル (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.42 (9H, s), 2.74 (1H, dd, J = 16.4 and 7.8 Hz), 2.81 (1H, dd, J = 16.4 and 4.6 Hz), 3.42 (1H, d, J = 4.9 Hz), 5.06 (1H, m), 6.79 (1H, s), 7.1 - 7.2 (7H, m), 7.29 - 7.36 (8H, m), 7.37 (1H, d, J = 1.4 Hz).

25

赤外吸収スペクトル (KBr) ν cm⁻¹ : 3197, 2974, 1726, 1493, 1444, 1148, 701.

高速液体クロマトグラフィー

カラム：CHIRALPAK AD

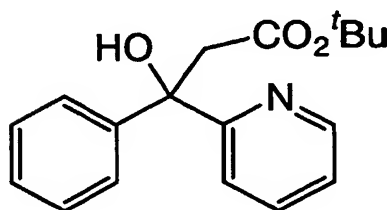
移動相：ヘキサン / 2-プロパノール (90 / 10)

流速：1.0 ml / min

5 検出：UV (220 nm)

温度：30 °C

保持時間：22.5 分 (鏡像体 16.8 分)

実施例 3. 3-ヒドロキシ-3-フェニル-3-(ピリジン-2-イル)プロピオン酸 tert-ブチルエステル

10

アルゴン雰囲気下、シンコニン (440 mg, 1.0 mmol) をテトラヒドロフラン (脱水, 2.0 ml) に懸濁し、氷冷下にてリフォーマツキー試薬 (0.5 M; 8.0 ml, 4.0 mmol) を滴下した。10 分間攪拌した後、ピリジン (0.30 ml, 2 mmol) を滴下した。氷冷下にて 20 分間攪拌し、-40 °C に冷却した。2-ベンゾイルピリジン (183 mg, 1.0

15 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (脱水, 4.0 ml) を 10 分間かけて滴下し、-40 °C にて 4 時間攪拌した。反応液に 1 規定塩酸 (20 ml) を加え、酢酸エチル (20 ml × 2) にて抽出した。抽出液を飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムを用いて乾燥後、溶媒を留去した。残渣を高速液体クロマトグラフィーにて分析した。その結果、収率は 98%、鏡像体過剰率は 90% であった。

20 核磁共鳴スペクトル (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.32 (9H, s), 3.12 (1H, d, J = 15.8 Hz), 3.52 (1H, d, J = 15.8 Hz), 5.51 (1H, s), 7.1 - 7.3 (4H, m), 7.5 - 7.7 (4H, m), 8.5 (1H, m).

赤外吸収スペクトル (neat) ν_{cm⁻¹} : 3461, 2978, 1702, 1368, 1154, 700.

高速液体クロマトグラフィー

25 カラム：CHIRALCEL OJ

移動相：ヘキサン / エタノール (975 / 25)

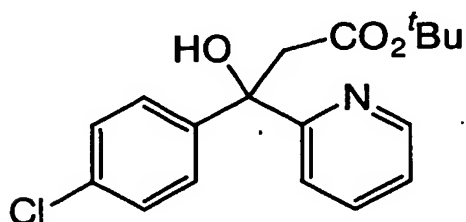
流速 : 1.0 ml / min

検出 : UV (220 nm)

温度 : 30 °C

保持時間 : 12.0 分 (鏡像体 14.4 分)

5 実施例 4. 3-ヒドロキシ-3-(4-クロルフェニル)-3-(ピリジン-2-イル)プロピオン酸 tert-ブチルエステル



アルゴン雰囲気下、シンコニン(440 mg, 1.0 mmol)をテトラヒドロフラン(脱水, 2.0 ml)に懸濁し、氷冷下にてリフォーマツキー試薬 (0.5 M; 8.0 ml, 4.0 mmol) を滴下した。10 分間攪拌した後、ピリジン (0.30 ml, 2 mmol) を滴下した。氷冷下にて 20 分間攪拌し、-40 °C に冷却した。2-(4-クロルベンゾイル)ピリジン (218 mg, 1.0 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (脱水, 4.0 ml) を 10 分間かけて滴下し、-40 °C にて 4 時間攪拌した。反応液に 1 規定塩酸 (20 ml)を加え、酢酸エチル (20 ml×2) にて抽出した。抽出液を飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄した。

15 有機層を硫酸ナトリウムを用いて乾燥した後、溶媒を留去した。残渣を高速液体クロマトグラフィーにて分析した。その結果、収率は 81%、鏡像体過剰率は 91%であった。

核磁共鳴スペクトル (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.33 (9H, s), 3.08 (1H, d, J = 16.0 Hz), 3.49 (1H, d, J = 16.0 Hz), 5.52 (1H, s), 7.1 - 7.7 (7H, m), 8.4 - 8.6 (1H, m).

20 赤外吸収スペクトル (KBr) ν cm⁻¹ : 3358, 2977, 1694, 1591, 1490, 1467, 1368, 1159, 1090, 1013, 830, 785, 755, 591.

高速液体クロマトグラフィー

カラム : CHIRALCEL OJ

移動相 : ヘキサン / エタノール / トリフルオロ酢酸 (99 / 1 / 0.1)

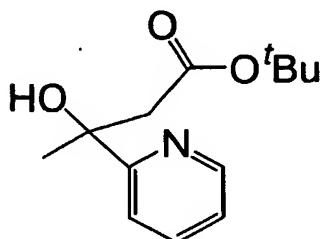
25 流速 : 0.5 ml / min

検出 : UV (254 nm)

温度：室温

保持時間：24.5 分(鏡像体 17.3 分)

実施例 5. 3-ヒドロキシ-3-(ピリジン-2-イル)ブタン酸 *tert*-ブチルエステル



- 5 アルゴン雰囲気下、シンコニン(440 mg, 1.0 mmol)をテトラヒドロフラン(脱水, 2.0 ml)に懸濁し、氷冷下にてリフォーマツキー試薬 (0.5 M; 8.0 ml, 4.0 mmol)を滴下した。10 分間攪拌した後、ピリジン (0.30 ml, 2 mmol) を滴下した。氷冷下にて 20 分間攪拌し、-40 °C に冷却した。2-アセチルピリジン (120 mg, 1.0 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (脱水, 4.0 ml) を 10 分間かけて滴下し、-40 °C にて
- 10 4 時間攪拌した。反応液に 1 規定塩酸 (20 ml)を加え、酢酸エチル (20 ml×2) にて抽出した。抽出液を飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムを用いて乾燥した後、溶媒を留去した。残渣を高速液体クロマトグラフィーにて分析した。その結果、収率は 94%、鏡像体過剰率は 86%であった。

核磁共鳴スペクトル (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.30 (9H, s), 1.53 (3H, s), 2.73 (1H, d, J = 15.5 Hz), 3.10 (1H, d, J = 15.5 Hz), 4.95 (1H, s), 7.1 (1H, m), 7.6 – 7.7 (2H, m), 8.5 (1H, m).

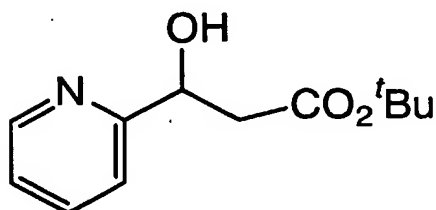
15

赤外吸収スペクトル (KBr) ν cm⁻¹ : 3477, 2979, 1704, 1591, 1472, 1434, 1392, 1368, 1228, 1159, 1107, 793, 751.

高速液体クロマトグラフィー

- 20 カラム：CHIRALPAK AD
移動相：ヘキサン / エタノール (975 / 25)
流速：0.5 ml / min
検出：UV (220 nm)
温度：室温
- 25 保持時間：17.4 分(鏡像体 15.8 分)

実施例 6. 3-ヒドロキシ-3-(ピリジン-2-イル)プロピオン酸 *tert*-ブチルエステル



- アルゴン雰囲気下、シンコニン(440 mg, 1.0 mmol)をテトラヒドロフラン(脱水,
5 2.0 ml)に懸濁し、氷冷下にてリフォーマツキー試薬 (0.4 M; 10.0 ml, 4.0 mmol)
を滴下した。10 分間攪拌した後、ピリジン (0.30 ml, 2 mmol) を滴下した。氷冷
下にて 20 分間攪拌し、-40 °C に冷却した。2-ピリジンカルバルデヒド(108 mg, 1.0
mmol) のテトラヒドロフラン溶液(脱水, 4.0 ml) を 10 分間かけて滴下し、-40 °C
にて 4 時間攪拌した。反応液に 1 規定塩酸 (20 ml)を加え、酢酸エチル (20 ml×
10 2) にて抽出した。抽出液を飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄した。有機層を
硫酸ナトリウムを用いて乾燥した後、溶媒を留去した。残渣を高速液体クロマトグ
ラフィーにて分析した。その結果、収率は 94%、鏡像体過剰率は 70%であった。
核磁共鳴スペクトル (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.44(9H, s), 2.65 – 2.72(1H, m), 2.81
– 2.87(1H, m), 4.27(1H, d, *J* = 4.9 Hz), 5.13(1H, m), 7.1 – 7.3(1H, m), 7.4(1H,
15 d, *J*=6.8 Hz), 7.6 – 7.8(1H, m), 8.54(1H, d, *J*=3.0 Hz).

赤外吸収スペクトル (neat) ν cm⁻¹ : 2979, 1727, 1594, 1368, 1152.

高速液体クロマトグラフィー

カラム: CHIRALPAK AD

移動相: ヘキサン / エタノール (95 / 5)

20 流速: 1.0 ml / min

検出: UV (220 nm)

温度: 30 °C

保持時間: 20.1 分(鏡像体 18.0 分)

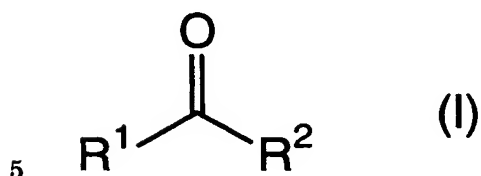
25 産業上の利用の可能性

本発明方法によれば、高い光学純度で医薬、農薬、液晶、およびその原料として有

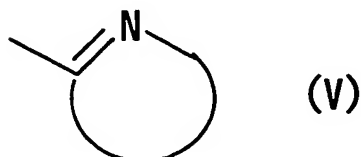
用な光学活性 β -ヒドロキシエステル類またその塩を容易に得ることができ、工業的にも非常に有用である。

請求の範囲

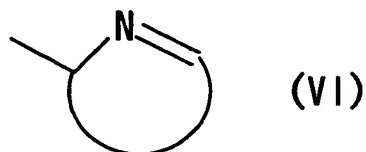
1. キナアルカロイドまたはその塩存在下、一般式



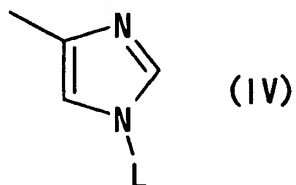
〔式中、R¹は、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を、R²は、R¹と異なる、一般式



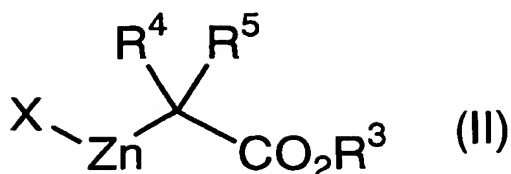
10 〔式中、環は置換されていてもよく、式で表される窒素原子以外に1以上のヘテロ原子を有していてもよく、式で表される二重結合以外にさらに1以上の二重結合を有していてもよい。〕 または一般式



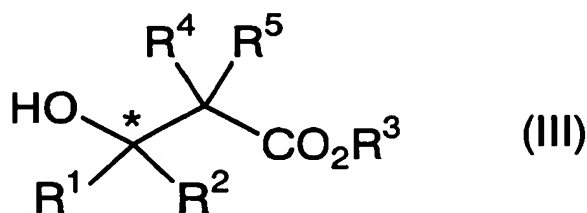
15 〔式中、環は置換されていてもよく、式で表される窒素原子以外に1以上のヘテロ原子を有していてもよく、式で表される二重結合以外にさらに1以上の二重結合を有していてもよい。〕 で表される含窒素複素環基をそれぞれ示す。ただし、R¹が置換されていてもよい芳香環基であり、R²が一般式



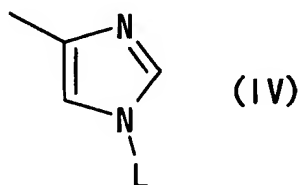
〔式中、Lは保護基を示す。〕 で表される基である場合を除く。〕 で表される化合物またはその塩と、一般式



〔式中、Xは、ハロゲン原子を、R³は、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を、R⁴およびR⁵は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいシリル基、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基をそれぞれ示す。また、1) R³とR⁴、2) R³とR⁵または3) R⁴とR⁵は、いっしょになって環を形成していてもよく、この環は置換されていてもよい。〕で表される化合物もしくはその多量体またはその塩とを反応させることを特徴とする一般式



- 10 〔式中、各記号は前記と同意義を、*は光学活性中心であることをそれぞれ示す。〕で表される光学活性β-ヒドロキシエステル化合物またはその塩の製造法。
2. 塩基を添加することを特徴とする請求項1記載の製造法。
3. 塩基がピリジンである請求項2記載の製造法。
4. キナアルカロイドがシンコニン、シンコニジン、キニン、またはキニジンである請求項1記載の製造法。
- 15 5. R²が、置換されていてもよい2-ピリジル基または4-イミダゾリル基である請求項1記載の製造法。
6. R¹が水素原子、置換されていてもよい脂肪族炭化水素基または置換されていてもよい複素環基であり、R²がR¹と異なる一般式



〔式中、Lは保護基を示す。〕で表される基である請求項1記載の製造法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/JP03/02563

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁷ C07D213/55, 233/64

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl⁷ C07D213/55, 233/64

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CASREACT (STN), CAPLUS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	OJIDA, A.; YAMANO, T.; TAYA, N.; TASAKA, A., Highly Enantioselective Reformatsky Reaction of Ketones: Chelation-Assisted Enantioface Discrimination. Organic Letters, September 2002, Vol.4, No.18, pages 3051 to 3054	1-6
A	ANDRES, A.M.; MARTINEZ, M.A.; PEDROSA, R.; PEREZ- ENCABO, A., Synthesis of Chiral α, α -Difluoro- β - hydroxy Esters by Enantioselective Reformatsky Reaction. Synthesis, 1996, No.9, pages 1070 to 1072	1-6
A	SOAI, K.; OSHIO, A.; SAITO, T.; Enantioselective Reformatsky reaction with ketones. Asymmetric synthesis of β -(tert-hydroxy) esters. Journal of the Chemical Society, Chemical Communications, 1993, No.9, pages 811 to 812	1-6

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
30 May, 2003 (30.05.03)

Date of mailing of the international search report
17 June, 2003 (17.06.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/JP03/02563

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	PINI, D.; MASTANTUONO, A.; SALVADORI, P.; New Chiral Ligand For Optically Active β -Hydroxy Esters Synthesis By Enantioselective Reformatsky Reactions. Tetrahedron: Asymmetry, 1994, Vol.5, No.10, pages 1875 to 1876	1-6

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl⁷ C07D213/55, 233/64

B. 調査を行った分野
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl⁷ C07D213/55, 233/64

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CASREACT (STN), CAPLUS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX	OJIDA, A.; YAMANO, T.; TAYA, N.; TASAKA, A. Highly Enantioselective Reformatsky Reaction of Ketones: Chelation-Assisted Enantioface Discrimination. Organic Letters, September 2002, Vol. 4, No. 18, p. 3051-3054	1-6
A	ANDRES, A. M.; MARTINEZ, M. A.; PEDROSA, R.; PEREZ-ENCABO, A. Synthesis of Chiral α, α -Difluoro- β -hydroxy Esters by Enantioselective Reformatsky Reaction. Synthesis, 1996, No. 9, p. 1070-1072	1-6

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日
30.05.03

国際調査報告の発送日

17.06.03

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁 (ISA/JP)
郵便番号 100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)
齋藤 恵



4 P 9164

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . . . 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	SOAI, K.; OSHIO, A.; SAITO, T. Enantioselective Reformatsky reaction with ketones. Asymmetric synthesis of .beta.-(tert-hydroxy) esters. Journal of the Chemical Society, Chemical Communications, 1993, No. 9, p. 811-812	1-6
A	PINI, D.; MASTANTUONO, A.; SALVADORI, P. New Chiral Ligand For Optically Active β -Hydroxy Esters Synthesis By Enantioselective Reformatsky Reactions. Tetrahedron: Asymmetry, 1994, Vol. 5, No. 10, pp. 1875-1876	1-6